

## 정상혈압 폐색전증에서 위험도 평가도구로서의 D-dimer의 역할

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급의학교실, <sup>2</sup>전북대학교병원 응급의학과

윤재철<sup>2</sup>, 김원영<sup>1</sup>, 최상식<sup>1</sup>, 정상구<sup>1</sup>, 손창환<sup>1</sup>, 김 원<sup>1</sup>, 임경수<sup>1</sup>, 정태오<sup>2</sup>, 진영호<sup>2</sup>, 이재백<sup>2</sup>

## D-dimer as a Prognostic Tool in Patients with Normotensive Pulmonary Embolism

Jae Chol Yoon, M.D.<sup>2</sup>, Won Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sang Sik Choi, M.D.<sup>1</sup>, Sang Ku Jung, M.D.<sup>1</sup>, Chang Hwan Sohn, M.D.<sup>1</sup>, Won Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kyoung Soo Lim, M.D.<sup>1</sup>, Tae O Jeong, M.D.<sup>2</sup>, Young Ho Jin, M.D.<sup>2</sup>, Jae Baek Lee, M.D.<sup>2</sup>

Department of Emergency Medicine, <sup>1</sup>University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, <sup>2</sup>Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

**Background:** D-dimer testing is widely applied as a first step in the diagnostic work-up of pulmonary embolism (PE). Although this is the most sensitive assay for ruling out PE, the prognostic implications of D-dimer testing in patients with normotensive PE are not well known. The aim of this study was to determine if D-dimer testing on admission predicts major adverse cardiac events (MACE) in patients with normotensive PE.

**Methods:** A total of 180 consecutive patients with normotensive PE admitted between January 2003 and June 2009 were included. The group was divided into quartiles on the basis of their D-dimer levels. We compared the frequency of MACE by quartile of D-dimer level and estimated sensitivity, specificity, and predictive values for MACE in the first and fourth quartile.

**Results:** In the 37 (20.6%) patients with MACEs, the median D-dimer level (7.94 [IQR: 4.03~18.17]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) was higher than in patients with a benign course (5.29 [IQR: 2.60~11.52]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p < 0.01$ ). The occurrence of MACEs was increased with increasing D-dimer level ( $p = 0.017$ ). In the first quartile (D-Dimer  $< 2.76 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for predicting MACEs were, respectively, 91.9%, 29.4%, 25.2%, and 93.3%.

**Conclusion:** Patients with D-dimer levels below 2.76  $\mu\text{g}/\text{mL}$  have a low risk of MACEs. Our study suggest that D-dimer level may be used to identify low risk patients with normotensive PE.

**Key Words:** Blood Pressure, Normal; Pulmonary Embolism; Fibrin Fibrinogen Degradation Products; Prognosis

## 서 론

급성 폐색전증의 치료에 있어서 위험도 평가(risk stratification)는 치료 방법의 중요한 결정도구이다. 저위험(low risk) 환자의 경우 항응고제 치료의 대상이 되는 반

면 내원 당시 저혈압이나 심인성 쇼크를 보이거나 합병증의 위험성이 높은 고위험환자의 경우 항응고제치료와 더불어 혈전용해제나 수술적 치료와 같은 적극적인 치료가 고려된다<sup>1</sup>.

우심실 부전(right ventricular dysfunction)은 정상혈압 폐색전증에서 고위험과 주요심장사건(major adverse cardiac events, MACE)을 예측하는 가장 중요한 인자이다<sup>2</sup>. 현재까지 심초음파가 우심실 부전의 진단에 가장 좋은 도구로 알려져 있지만 장비나 인력의 문제로 항상 사용이 가능하지 못한 단점이 있다. 심초음파를 대신해 임상적 지표<sup>3</sup>, 심전도<sup>4</sup>, 심장의 생화학적 표지자(cardiac biomark-

Address for correspondence: Won Young Kim, M.D.

Department of Emergency Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Phone: 82-2-3010-3350, Fax: 82-2-3010-3360  
E-mail: wonpia@yahoo.co.kr

Received: Dec. 7, 2009

Accepted: Jan. 27, 2010

er)<sup>5</sup> 및 전산화 단층촬영 소견<sup>6</sup> 등이 정상혈압 폐색전증에서 의심될 부전이나 고위험 환자를 찾아낼 수 있는 지표로 제시되고 있다.

D-dimer는 폐색전증의 진단과정 중 일상적으로 측정되는 지표로서 D-dimer의 농도와 폐색전증의 위치 및 중증도와 관계가 있음이 제시되었다<sup>7</sup>. 본 연구는 D-dimer가 정상혈압 폐색전증에서 입원 중 주요심장사건을 예측하는 위험도 평가 도구로서의 이용가능성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

2003년 1월부터 2009년 6월까지 본원 응급의료센터에 내원하여 폐색전증이 진단된 15세 이상 성인 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 상기 기간 동안 내원 당시 수축기혈압이 100 mm Hg 이상인 정상혈압 폐색전증 환자는 259명이 내원하였다. 정상혈압 폐색전증 환자 중에서 내원 당시 D-dimer가 측정되지 않은 환자 35명과 증상 발현 후 응급실 내원 시간이 2주를 초과한 환자 23명을 제외한 180명을 대상으로 연구를 시행하였다. 응급실에서 시행된 나선식 컴퓨터 단층촬영(spiral computed tomography)상 폐동맥에 관내 충만결손(intraluminal filling defects)이 있는 경우 폐색전증으로 진단하였다.

내원 당시 환자의 성별, 연령, 동반질환(당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환, 심혈관질환, 울혈성 심부전(심박출물 < 45%), 심부정맥 혈전증, 악성종양, 이전 뇌졸중 병력), 호흡곤란의 정도, 초기 생체징후, 실험실 소견, 의심될 부전 여부를 조사하였다. 호흡곤란의 정도는 New York Heart Association (NYHA) class 0~I을 경증으로, NYHA class II~IV를 중증 호흡곤란으로 정의하였다. D-dimer 검사는 응급실 내원 시 채혈된 검체를 이용하여 정량적 라텍스 응집반응검사법(Diagnostica Stago, Asnieres, France)을 사용하였으며, 본원에서의 정상 참고범위는 0.4  $\mu$ g/mL 미만이다. 주요심장사건은 사망, 심폐소생술 시행, 기계환기가 시행된 경우, 혈전용해제나 수술적 제거술이 시행된 경우, 승압제가 사용된 경우 중 한 가지 이상의 사건이 입원 중에 발생된 경우로 정의하였다<sup>8</sup>. 주요심장사건이 발생한 군(MACE group)과 비발생군(non-MACE group)으로 나누어 각 변수를 비교 분석하였다.

통계검정은 SPSS 12.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수의 경우 평균(±표준편차)이나 중앙값과 interquartile range (IQR)을 구하였고

범주형 변수의 경우 빈도를 구하였다. 주요심장사건이 발생한 군과 발생하지 않는 군을 대상으로 연속형 변수의 비교는 정규분포를 따르는 경우 Student's t-test를 시행하였고 정규분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 범주형 변수의 비교는 카이제곱 검증(Chi-Square test)이나 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다. D-dimer는 농도에 따라 사분위(quartile) 값으로 나누어 각각의 사분위값의 증가에 따른 주요심장사건의 발생률을 비교하였다. 주요심장사건의 진단에 있어서 첫 번째(first)와 네 번째(fourth) 사분위값에 대한 수행도(performance)를 측정하였다. D-dimer의 주요심장사건을 예측할 수 있는 능력을 평가하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve의 area under the curve (AUC)를 구하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

## 결 과

정상혈압 폐색전증으로 진단된 대상환자 180명 중 주요심장사건이 발생한 환자는 37명으로 전체 환자의 20.6%를 차지하였다. 주요심장사건 중 사망환자는 17명(9.4%)이었고, 혈전용해술은 15명(8.3%)에서 시행되었다. 주요심장사건군 나이의 중앙값은 67세(IQR, 61.8~72.3세), 비발생군 나이의 중앙값은 64세(IQR, 49.0~73.8세)로 두 군 사이에 차이는 없었다. 주요심장사건군 37명 중 남성은 19명(51.4%)이었고, 비발생군 143명 중 남성은 68명(47.6%)으로 두 군 사이에 차이는 없었다. 동반질환 중 심혈관질환(70.3% vs. 47.6%, p=0.01)만이 두 군 사이에서 유의한 차이가 있었고, 당뇨, 만성폐쇄성 폐질환, 울혈성 심부전, 심부정맥 혈전증, 악성종양, 이전 뇌졸중 병력 등은 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다. 중증의 호흡곤란은 주요심장사건군의 83.8%에서 발생하여 비발생군의 59.4%에 비해 유의하게 많았다(p<0.01). 수축기 혈압과 이완기 혈압은 두 군 사이에서 차이는 없었고, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio는 주요심장사건군의 경우 265.3±92.5이었고, 비발생군의 경우 318.2±88.7로 두 군 사이에서 차이가 있었다(p<0.01). 실험실 소견 중 양 군 사이에서 유의한 차이를 보인 검사소견은 심장의 괴사나 기능부전(dysfunction)과 관련 있는 CK-MB (2.3 [IQR, 1.7~3.45] vs. 1.3 [IQR, 0.75~2.65] ng/mL, p<0.01), troponin I (0.2 [IQR, 0.09~0.52] vs. 0.1 [IQR, 0.02~0.2] ng/mL, p<0.01) 및 B-type natriuretic peptide (BNP) (274.5 [IQR, 69.0~

Table 1. Baseline characteristics of major adverse cardiac events (MACE) group and non-MACE group

Variables	MACE group (n=37)	Non-MACE group (n=143)	p-value
Demographic factor			
Age (yr), median (IQR)	67.0 (61.8~72.3)	64.0 (49.0~73.8)	0.25*
Sex (male/female), n (%)	19 (51.4)/18 (48.6)	68 (47.6)/75 (52.4)	0.68
Comorbidity			
DM, n (%)	6 (16.2)	30 (21.0)	0.52
COPD, n (%)	0 (0.0)	3 (2.1)	1.00 <sup>†</sup>
Cardiovascular disease, n (%)	26 (70.3)	68 (47.6)	0.01
Congestive heart failure, n (%)	2 (5.4)	3 (2.1)	0.27 <sup>†</sup>
Deep vein thrombosis, n (%)	1 (2.7)	20 (14.0)	0.08 <sup>†</sup>
Malignancy, n (%)	13 (35.1)	54 (37.8)	0.77
Previous stroke history, n (%)	3 (8.1)	12 (8.4)	1.00 <sup>†</sup>
NYHA class, n (%)			
0~I	6 (16.2)	58 (40.6)	<0.01
II~IV	31 (83.8)	85 (59.4)	
Initial vital sign			
SBP (mm Hg), median (IQR)	121.0 (111.0~132.5)	128.0 (115.5~138.8)	0.20*
DBP (mm Hg), mean±SD	81.0±14.8	80.2±13.3	0.76
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>2</sub> ratio, mean±SD	265.3±92.5 (n=33)	318.2±88.7 (n=130)	<0.01
Laboratory finding			
Renal failure, n (%)	3 (8.1)	9 (6.3)	0.71 <sup>†</sup>
CRP (mg/dL), median (IQR)	2.85 (0.66~8.70) (n=35)	1.8 (0.62~6.22) (n=138)	0.23*
CK-MB (ng/mL), median (IQR)	2.3 (1.7~3.45) (n=33)	1.3 (0.75~2.65) (n=100)	<0.01*
Troponin I (ng/mL), median (IQR)	0.2 (0.09~0.52) (n=32)	0.1 (0.02~0.2) (n=95)	<0.01*
BNP (pg/mL), median (IQR)	274.5 (69.0~636.0) (n=30)	60.0 (18.25~192.5) (n=91)	<0.01*
Right ventricular dysfunction, n (%)	17/25 (68.0)	29/80 (36.2)	<0.01

MACE: major adverse cardiac event; IQR: inter-quartile range; DM: diabetes mellitus; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; NYHA: New York Heart Association; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; CRP: c-reactive protein; BNP: B-type natriuretic peptide.

\*Mann-Whitney U test, <sup>†</sup>Fisher's exact test.

636.0] vs. 60.0 [IQR, 18.25~192.5] pg/mL,  $p < 0.01$ )이었다. 우심실부전은 주요심장사건군에서 비발생군에 비해 더욱 많았다(68.0% vs. 36.2%,  $p < 0.01$ ) (Table 1).

주요심장사건군의 D-dimer 농도는 비발생군에 비해 유의하게 높았다(7.94 [IQR, 4.03~18.17] vs. 5.29 [IQR, 2.60~11.52]  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0.01$ ) (Figure 1). 주요심장사건의 발생률은 D-dimer의 농도가 증가할수록 유의하게 증가하였다( $p=0.017$ ) (Table 2). 첫 번째 사분위수를 기준으로 주요심장사건에 대한 수행도를 측정한 결과 민감도와 음성예측도는 각각 91.9% (95% confidence interval [CI], 78.1~98.2%)와 93.3% (95% CI, 81.7~98.5%)로 높은 반면, 특이도와 양성예측도는 각각 29.4% (95% CI, 22.1~37.6%)와 25.5% (95% CI, 18.1~33.4%)로 낮았다. 네 번째 사분위수로 기준을 올려 주요심장사건에 대한 수행도를 측정한 결과 특이도는 77.6% (95% CI, 69.9~

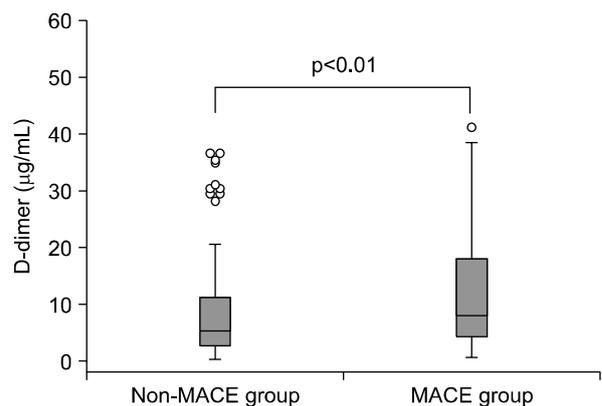


Figure 1. D-dimer level in patients with pulmonary embolism with or without major adverse cardiac event (MACE). Data are presented as box-plots of median with 25th and 75th percentiles, whiskers showing points that are 1.5 times the interquartile range below the 25th percentile or above 75th percentile.

Table 2. Comparison of frequency of major adverse cardiac outcome (MACE) according to quartile level of D-dimer

	MACE group n (%)	Non-MACE group n (%)	p-value
First quartile (<2.76 $\mu\text{g/mL}$ ), n=45	3 (6.7)	42 (93.3)	0,017
Second quartile (2.76~5.97 $\mu\text{g/mL}$ ), n=45	11 (24.4)	34 (75.6)	
Third quartile (6.12~13.15 $\mu\text{g/mL}$ ), n=45	10 (22.2)	35 (77.8)	
Fourth quartile (>13.55 $\mu\text{g/mL}$ ), n=45	13 (28.9)	32 (71.1)	

Table 3. Test performance for major adverse cardiac outcome (MACE) in the first and fourth D-dimer quartile

	First quartile (<2.76 $\mu\text{g/mL}$ )	Fourth quartile (>13.55 $\mu\text{g/mL}$ )
Sensitivity, % (95% CI)	91.9 (78.1~98.2)	35.1 (20.2~52.5)
Specificity, % (95% CI)	29.4 (22.1~37.6)	77.6 (69.9~84.2)
PPV, % (95% CI)	25.2 (18.1~33.4)	28.9 (16.4~44.3)
NPV, % (95% CI)	93.3 (81.7~98.5)	82.2 (74.7~88.3)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; CI: confidence interval.

84.2%)로 증가하였지만 민감도는 35.1% (95% CI, 20.2~52.5%)로 감소하였다(Table 3). 주요심장사건을 진단을 위한 D-dimer의 ROC curve상 AUC값은 0.64 (95% CI, 0.57~0.71)이었다(Figure 2).

### 고 찰

정상혈압 폐색전증을 대상으로 시행된 본 연구에서 내원 당시 측정된 D-dimer의 농도가 증가할수록 입원 중 주요심장사건의 발생이 증가함을 알 수 있었다. D-dimer는 염증과 혈전용해와 관련되어 증가한다. 혈전이 클수록 더욱 광범위한 폐색전증과 연관이 있고, 이는 더욱 많은 D-dimer의 방출을 유도할 수 있다. D-dimer와 폐환기 관류검사(ventilation-perfusion scan)상 관류 결손(perfusion defect)의 정도와 연관성을 평가한 결과 D-dimer가 4  $\mu\text{g/mL}$ 를 초과하면 관류결손이 50%를 넘는 광범위한 폐색전증과 연관이 있다고 하였다<sup>9</sup>. 또한 D-dimer는 폐색전증의 위험도를 예측하는 지표인 폐혈관의 폐쇄정도와 우심실의 확장 및 troponin T의 상승과 연관이 있어 폐색전증의 정도를 예측하고 예후인자로 사용할 수 있음이 제시되었다<sup>7</sup>. 조기사망의 중요한 예측인자인 혈전의 근위부 존재(proximal localization) 시 원위부에 혈전이 있는 군

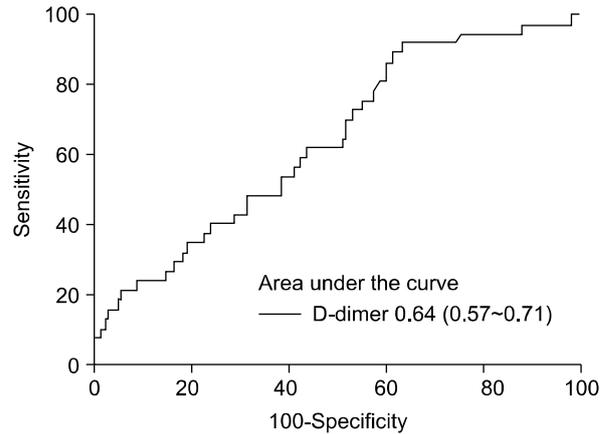


Figure 2. Receiver operating characteristic curve of D-dimer for the determination of major adverse cardiac events in normotensive pulmonary embolism.

보다 D-dimer의 농도가 높았다<sup>10</sup>. 즉, D-dimer의 농도의 상승은 폐색전이 크거나 근위부에 위치하는 것을 나타내어 사망이나 불량한 예후를 예측할 수 있는 지표로 사용할 수 있다<sup>11-13</sup>. 그러나 D-dimer는 폐색전증의 위험인자인 고령, 흡연, 임신, 수술 후 상태, 악성종양, 외상, 뇌졸중, 심부정맥혈전증 및 다른 동반질환 등에서 증가할 수 있어 독립적인 예후인자가 될 수 없음이 지적되기도 하였다<sup>14,15</sup>. 본 연구에서도 네 번째 사분위값의 주요심장사건에 대한 양성예측도가 28.9%로 낮아 고위험환자의 선별검사로서는 부적절할 것으로 생각된다. 하지만 위험인자가 적고 임상적으로 가능성이 떨어지는 환자만을 대상으로 시행된 연구에서는 D-dimer가 독립적인 예후지표로 사용가능함이 제시되었다(adjusted odds ratio, 7.29 [95% CI, 1.42~37.4])<sup>10</sup>. 또한 매우 높은 농도의 D-dimer는 입원 중 사망률을 예측하는 독립적인 인자로서 가능성이 있음이 밝혀졌다<sup>11</sup>.

D-dimer의 첫 번째 사분위값을 기준으로 주요심장사건의 예측에 대한 민감도와 음성예측도는 각각 92%와 93%로 높게 나타났다. 이러한 높은 음성예측도는 불량한 예

후에 대한 troponin I와 BNP의 음성예측도인 93%를 초과한 값과 유사하다<sup>16</sup>. 본 연구의 결과는 폐색전증 환자의 단기 사망이나 3개월 내 사망의 예측인자로서의 D-dimer의 역할에 관한 연구에서 보여준 음성예측도와 유사하다<sup>17,18</sup>. D-dimer는 임상적으로 폐색전증이 의심되는 환자에서 일상적으로 체크되는 생화학적 지표이다. 내원 당시 D-dimer 농도가 첫 번째 사분위값보다 적을 경우 적극적인 치료 대상에서 제외시킬 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 첫 번째 사분위값보다 적은 환자군에서도 주요심장사건이 6.7%에서 발생하였고, 이 중 2명(4.4%)이 사망하였다. 또한 AUC값이 0.64로 폐색전증의 불량한 예후를 예측하는 능력을 비교할 때 BNP나 N-terminal probrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)보다 상대적으로 낮았다<sup>19,20</sup>. 혈액학적으로 안정적인 폐색전증에서 중요한 예후인자인 우심실부전이나 확장이 있는 군의 D-dimer의 농도가 우심실부전이나 확장이 없는 군 사이에 차이가 없다는 연구결과도 있다<sup>21,22</sup>. 즉, 위험도를 평가할 때 D-dimer를 단독으로 사용하는 데에는 한계가 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 의무기록 검토를 통한 후향적 연구로서 D-dimer가 체크되지 않아 대상 환자가 제외되고, 연구에 포함된 환자의 모든 자료가 완벽하지 못해 독립적 예측인자 여부에 대한 분석을 시행할 수 없었다. 둘째, 주요심장사건을 예측하는 지표들과 합하여 분석하거나 진단적 능력을 서로 비교하지 못한 점을 들 수 있다.

결론적으로 정상혈압 폐색전증 환자에서 D-dimer의 농도가 2.76  $\mu\text{g/mL}$  미만인 경우 입원 중 주요심장사건의 발생은 매우 낮아 저위험환자를 선별하는 지표로 사용할 수 있음을 보여주었다. 추후 D-dimer 외에 다른 임상적 지표나 생화학적 지표와 같이 평가할 경우 저위험환자의 환자의 선별에 더욱 유용한지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003;108:2834-8.
- Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125:1539-45.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:450-2.
- Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartiere JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007;33:286-92.
- Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
- Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2006;120:281-8.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
- Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001;86:1156-60.
- Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, Eikenboom HC, Leebeek FW, Kramer MH, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *Br J Haematol* 2008;140:218-22.
- Blamoun J, Alfakir M, Sedfawy AI, Moammar MQ, Maroules M, Khan MA, et al. The association of D-dimer levels with clinical outcomes in patients presenting with acute pulmonary embolism. *Lab Hematol* 2009;15:4-9.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jimenez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2009;7:1795-801.
- Grau E, Tenias JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Perez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007;35:1937-41.
- Kabbara R, Labarere J, Pernod G, Bosson JL. D-dimer

- level is not a prognostic biomarker specific of pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2008;36:652-3; author reply 653.
15. Bova C, Pesavento R, Marchiori A, Palla A, Enea I, Pengo V, et al. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study with three months of follow-up. *J Thromb Haemost* 2009;7:938-44.
  16. Söhne M, Ten Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558-62.
  17. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96:478-82.
  18. Agterof MJ, van Bladel ER, Schutgens RE, Snijder RJ, Tromp EA, Prins MH, et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and D-dimer concentration. *Thromb Haemost* 2009;102:683-7.
  19. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-8.
  20. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
  21. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesis 6 months after sub-massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 2008;156:308-14.
  22. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007;121:617-24.
-